

SPOR YARALANMALARINDA TOPIKAL TEDAVİ

Füsun Toraman*, Hakan Yaman**

ÖZET

Enflamasyon bölgesinde direkt etki göstermek ve böylece olası sistemik komplikasyonların gelişim riskini azaltmak amacıyla geliştirilen perkütan nonsteroid antiromatizmal ve analjezik ilaçlar, yumuşak doku spor yaralanmalarında ve antrenmanla ortaya çıkan enflamasyonu gidermekte kullanılır. Yaygın olarak kullanılmasına karşın, topikal uygulamalar ile ilgili araştırmaların çoğunda sübjektif değerlendirme parametrelerinin dikkate alınması; emilim, dağılım ve atılım özelliklerinin oral ve parenteral ilaçlar kadar iyi bilinmemesi nedeniyle, topikal uygulama etkinliği halen tartışılmaktadır. Topikal ajanın etkisi, sıvağ maddesinin ve katkı maddelerinin etkilerinin toplamına eşittir. Derinin hidrasyonu ve sağlığı, kişinin yaşı, yaralanma bölgesi, yaralanan dokudaki enflamatuar devre, topikal ilacın uygulama yöntemi-sıklığı-süresi, oklüzyon uygulanması ve sıvağ maddesi özellikleri gibi birçok faktör topikal ajanın deriden geçişini etkiler. Yumuşak dokuda gerçekleşen spor yaralanmalarında, enflamatuar devreye göre preparat seçimi etkinliği artırır. Yaralanmadan sonraki ilk hafta içinde ve antrenman öncesi dolaşımı artırıcı özellik taşıyan kontrirritanlar, yeni bir enflamasyon ortaya çıkarabilecekleri ve yaralanma riskini arttırabilecekleri için kullanılmamalıdır. Bu devrede heparin ve heparinoidler, kestane ekstreleri, kontrirritan içermeyen SOARİ ve bitkisel preparatlar seçilebilir. Daha sonra ise dolaşım artırıcı özellik taşıyan preparatlar önem kazanır. Bu

* Akdeniz Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, ANTALYA

** Numune Hastanesi Aile Hekimliği Birimi, ANKARA

çalışmada, kullanılacak topikal ajanın deriden geçirgenliğini etkileyen faktörler tartışılmış ve spor yaralanmalarında seçilecek topikal ajanın özellikleri değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Topikal ve perkütan tedavi, yumuşak doku, spor yaralanmaları tedavisi, fonoforez, iyontoferez.

SUMMARY

TOPICAL TREATMENT OF SPORTS INJURIES

Non-steroidal anti-inflammatory and analgesic drugs applied percutaneously are developed in order to allow a direct activity on the site of inflammation, thus avoiding possible systemic have been used to relieve pain and inflammation in post-traumatic alterations of soft tissue structures and in exercise-induced aches, and also to warm the muscle before training. Effectiveness of topical agents is still disputed in spite of their wide usage. Since subjective evaluation parameters have been used in most of the articles, and the absorption, distribution and excretion of topically administered medications are not known in enough detail compared with parenteral and oral administration. The effect of any topical application is the sum of the non-specific effects of the vehicle and the specific effects of the active ingredients. Many factors influence the degree of drug penetration, such as skin condition and hydration, age of patient, site of injury, inflammatory stage of injury, method-frequency-period of application, occlusion and nature of vehicle used. Selection drugs regarding to the inflammatory stage can increase effectiveness in soft tissue sports injuries. Counterirritants must not be used in first week of injury and for warm-up purposes because of causing new inflammation and risk of new injury. Heparin and heparinoids, extract of aescin, non-steroidal anti-inflammatory preparations without counter-irritants and plant extracts may be chosen in this stage. Topical agents which increase vascularity are used in later stages. In this article, the factors that affect penetration of topical agents have been discussed and characteristics of topical drugs are evaluated.

Key words: Topical-percutaneous treatment, soft tissue, sports injuries treatment, phonophoresis, iontophoresis.

GİRİŞ

Burkulma, incinme, zorlanma gibi yumuşak doku yaralanmalarında tedavi ve antrenmanda ısınma amaçlı olmak üzere sporcular tarafından sık kullanılan topikal analjezik ve steroid olmayan antiromatizmal (SOAR) ilaçların etkinliği kuşkuyla karşılanmaktadır (26,40). Deri yoluyla etkili ilaçların dokularda optimal etki gösterebilmeleri için; deri yapısı ve özelliklerinin, yaralanan dokuların histolojik ve fizyopatolojik değişimlerinin, kullanılacak sıvağ maddesi ve katkı maddelerin penetrasyon, yayılım ve emilim özelliklerinin iyi bilinmesi gereklidir (1,10,25,30). Topikal ajan ödemin gelişmesini ve ağrıyı önleyebilmeli, oluşan ödemin dağılımını sağlayabilmeli ve doku iyileşmesini hızlandırabilmelidir. Bu nedenlerle yumuşak doku yaralanmalarında, yaralanan dokunun içinde bulunduğu safhaya göre farklı topikal ajanların kullanılması önerilir (3,5). Bu çalışmada, topikal ilaçlardaki sıvağ ve katkı maddelerinin özellikleri; uygulama şekli; tek tip ve ardışık preparat seçiminin etkinliği arttırmadaki rolü gibi faktörler araştırılmış ve etkinlik tartışılmıştır.

Topikal ilaçların emilimini ve geçirgenliğini etkileyen faktörler

Topikal ajanın etkisi, sıvağ maddesi ve katkı maddelerinin etkilerinin toplamına eşittir. Deride ilacın yayılımıyla en fazla ilişkili olan ve deriden giriciliği sınırlayan tabaka, stratum korneumdur (boynuzsu tabaka). İlaçlar, epidermisten hücreler arası ve hücre içi yollarla, ya da kıl follikülleri veya ter bezleri yoluyla derin tabakalara geçer. Emilimi etkileyen biyolojik faktörler; yaş, kan dolaşımı, derinin sağlamlığı ve bölgesel deri özellikleri; fizikokimyasal faktörler ise ilaç-deri, sıvağ maddesi-deri, ilaç-sıvağ maddesi etkileşimidir (1,2,3,8,10,25,30,31,43).

Sıvağ maddesi farmakolojik olarak etkisizdir. Ancak korneum tabakasının nemlenmesini ve deri ısısını değiştirerek ya da stratum korneumdaki çözücü etkisiyle geçirgenliği etkileyebilir. Vazelin içeren merhemler oklüziv etkileri nedeniyle hidrasyonu arttırmalar. Yağ; su içinde, yarı katı emülsiyon şeklinde hazırlandığında krem; yağ miktarı artıp, su miktarı azaldığı zaman merhem adını alır. Kremler merhemlerden daha az oklüzividir. İlaçların sıvağ maddeleri için kayganlaştırıcı olarak etki ederler. Merhemlerin içerdikleri katkı maddeleri deriden daha kolay geçer. Gel ise, yarı katı veya katı emülsiyondur, saydam ve renksizdir. Deriyle temas ettiğinde eriyerek kurur, ince, yağsız ve

oklüziv olmayan bir tabaka oluşturur. Düşük moleküler ağırlıklı ilaçlar ve iyonize olmayan ilaçlar daha kolay emilir. Yağlar ve yağda eriyen maddeler, deriden daha kolay geçer, organik bileşiklerin geçişi daha zordur.

Topikal ilaçlarda kullanılan birçok katkı maddesi vardır (Tablo 1). Sentetik ve doğal emülsifiye edici ajanlar, stabiliteyi artırıp, yüzey gerilimini azaltarak etkirler. Stabilizerler (koruyucu ve antioksidanlar), sıvağ maddesinin veya sıvağ maddesi içindeki ilacın stabilitesini artırır. Çözücüler, korneum tabakasına zarar vererek, ya da oklüzyon ile suyun buharlaşmasını önleyerek hidrasyonu arttırmak yoluyla emilimi hızlandırır. Kalınlaştırıcı ajanlar viskoziteyi artırır. Yumuşatıcılar stratum korneumun hidrasyonunu arttırarak deriyi yumuşatıp esnetir ve kısmen oklüzivdir. Oklüzivitesi ne kadar artarsa su kaybı o kadar az ve dolayısıyla stratum korneum hidrasyonu o kadar fazladır. Nemlendiriciler, nem çekici özellikleri nedeniyle sıvağ maddelerine eklenir (1,2,3,25, 30,31,43).

Tablo 1. Sıvağ maddesi katkı maddeleri ve en sık kullanılan örnekler.

Katkı maddesi sınıfı	Örnekler
Emülsifiye edici ajanlar	Kolesterol, disodyum monooleoamidösulfosüksinat, polisorbata, sodyum laureth sülfat, sodyum lauryl sülfat, sorbitan esterleri, stearik asid
Emülsiyon stabilizerleri	Karbomer, cetearyl alkol, cetyl alkol, gliseril monosterate, lanolin ve lanolin deriveleri, polietilen glikol, steraril alkol
Stabilizerler (koruyucular, antioksidanlar, şelasyon yapanlar)	Parahidroksibenzoik asit, chlorocresol, sorbik asid, propilen glikol, etilendiaminotetraasetat, gallates, butilhidroksianisole, benzil alkol, butile hidroksianisole, butile hidroksitoluen, edetate disodyum, gliserin, paraben, sodyum bisülfid
Solventler	Alkol, diisopropil adipate, gliserin, isopropil myristate, propilen karbonat, propilen glikol, su
Kalınlaştırıcı ajanlar	Balmumu, karbomer, saf vazelin, polietilen, xanthan gum
Yumuşatıcılar	Kaprilik/kaprik trigliseridler, cetyl alkol, gliserin, isopropil myristate, isopropil palmitate, lanolin ve lanolin deriveleri, mineral oil, saf vazelin, sterarik asit, stearyl alkol
Nemlendiriciler	Gliserin, propilen glikol, sorbitol losyonu

Topikal ilaç seçimi

Sporcular tarafından kullanılan topikal analjezikler, kontrirritan içeren ve içermeyen olmak üzere iki bölümde değerlendirilir (37). Mentol, capsicum, capsaicin, camphor, turpentine yağı, allyl isthiocyanate gibi kontrirritan içerenler keskin kokuludur ve konsantrasyonuna göre deride sıcaklık veya soğukluk duyumu sağlarlar. En çok kullanılan mentoldür. Mentol, metilsalisilat ile birlikte kullanıldığında deride enflamasyon yapar, deri kan akımını artırır, ancak kas kan akımını etkilediğine ilişkin fazla araştırma yoktur. Kontrirritanların ağrıyı nasıl etkiledikleri tam olarak bilinmemekle birlikte, nosiseptör aktivasyonu yaptıkları ve ağrı mesajlarını ileten santral nöronların yanıtını engelledikleri öne sürülmüştür. Bu etki, akupunkturda görülen etkiye benzer. Özellikle kuvvetli masajla uygulanan analjezik topikal ilaçların ağrı kesici etkisinin masaja bağlı olması mümkündür. Kontrirritanlar ağrıyı geçici olarak kesebilir ancak ısınma için kullanılması önerilmez (3,7,10).

İrritasyon yapmayanlar ise trolamine salisilat ve kontrirritan içermeyen SOARİ'dir (7,10). Yaralanma sonrası organizmada reaksiyon, onarım ve remodeling fazlarından oluşan bir onarım süreci başlar. Onarım devamlıdır ve iyileşme fazları kesin sınırlarla birbirinden ayrılmaz. İlk 1-3 gün süren reaksiyon fazında (prodüktif), yaralanmayı takiben 5-10 dakika gibi kısa süreli bir vazokonstriksiyon olur. Damar duvarı eritrosit, lökosit ve trombositlerle çevrilir. Vazokonstriksiyonu takiben bölgedeki damarlarda vazodilatasyon gelişir ve kan akımı artar. Venüllerin geçirgenliğinde artış sonucu plazma sızar ve ödem gelişir. Yaralanma bölgesine göç eden lökositler debriyi kaldırmaya çalışır. Bu devrede analjezik ve anti-enflamatuar etki gösteren saf lokal anestezipler, SOARİ, aescin (kestane ekstresi), heparin ve heparinoidler kullanılabilir. Analjezik uygulama 48 saat sonra kesilebilir (20,21).

Saf lokal anestezipler stratum korneum sağlam olduğunda etkisizdir, ancak mukozal yüzeylerde etkili olduğu belirtilmiştir. Enflame dokuda etkili tek lokal anestezi benzocain ise allerjik duyarlılık yapar (3,20). Hyalüronidaz ödemi engelleyen SOARİ hem analjezik, hem de anti-enflamatuardır (Tablo 2) (20). Etkin olduğu bildirilen, etofenamate, indometasin, ibuprofen, naproxen, piroksikam, benzydamine, ketoprofen, diclofenac, felbinac, pikotrofen, flufenamic asit, ketorolac, aescin ile ilgili birçok araştırma varsa da (Tablo 3), güvenilir çalışmaların sadece

indometasin, diclofenac, salisilik asit tuzları ve ibuprofen ile yapıldığı belirtilmiştir (13,14,26). Heyneman (26), topikal SOARİ'lerin etkinliklerinin, içerdikleri kontrirritandan bağımsız olarak değerlendirilmesi gerektiğini savunur. Trolamine salisilat kremlerinin, lipide çözünebilirliği ve kana yavaş geçişi nedeniyle, uygulama yerinde yüksek konsantrasyona ulaştığı ve prostaglandin inhibisyonuyla bölgesel analjezik-anti-enflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir. Ancak trolamin salisilatla ilgili çalışmaların sonuçları tartışılabilir özelliktedir (7).

Deriden ve yüksek konsantrasyonda olduğunda kastan emilebilen aescin, rezorpsiyonu hızlandırır, damar duvarını sağlamlaştırır, damar içi onkotik basıncını artırır. Aescin'in etkisi Na-Heparin veya salisilik asit eklenerek hızlandırılabilir veya uzatılabilir (20). Heparin ve heparinoidler makrofaj ve lökositlerin kemotaksisini, mast hücre uyarımını etkiler, pıhtılaşmayı engeller, vazodilatatör ve dolaşım hızlandırıcı etki gösterirler. Heparin; allantoin ve dekspanthenol ile birlikte kullanıldığında, deriden geçişi ve trombolitik etkisi belirgin olarak artar. Organ kökenli heparinoidlerin etkinliği daha fazladır. Diz osteoartritinde kullanılan topikal heparin-glükronilglükozaminoglikanın analjezik ilaç tüketimini azalttığı belirtilmiştir (19,20). Hyalüronidaz ise viskoziteyi azaltarak ödem ve hematoma rezorpsiyonunu sağlar. Yaralanmadan sonraki ilk sekiz gün içinde, dolaşımı artırıcı özellik taşıyan kontrirritanlar kullanılmamalıdır (20).

Onarım fazı (proliferasyon), 48 saat-altı hafta sürer. Debris lökositler tarafından kaldırıldıktan sonra akut enflamatuar yanıt tamamlanır ve onarım başlar. Yaralı alanda oluşan lokal hipoksiye bağlı gelişen elektriksel alan fibrositleri çeker. Glikoprotein ve glükozaminoglikan üreten fibroblastlar, kollagende proliferasyon yapar. Kollagendeki artış yaralanmadan sonraki 4-5. günde başlar ve altıncı haftaya kadar sürer. Bu devrede yaralanma bölgesinin gerilme kuvveti çok azdır. Yeterli miktarda kollagen üretildiği zaman yaralanma yerindeki fibroblastların sayısı azalır (21). Yaralanmadan bir hafta sonra dolaşımı ve rejenerasyonu hızlandırmak amacıyla, eucalyptus yağı ve metil nikotinat gibi vazodilatasyon yapan ajanlar ile bitki ekstreleri kullanılır (3,7,20,33). Ülkemizde bitki ekstreleri içeren preparat azdır. %0.075'lik capsaicinin osteoartrozlu el eklemlerinde ağrı ve duyarlılığı azalttığı, romatoid eklemlerini ise fazla etkilemediği bildirilmiştir (33).

Spor yaralanmalarında topikal tedavi

Tablo 2. Türkiye'de mevcut olan, topikal analjezik ve SOAR ilaçlar.

Etken madde + katkı maddeleri	Piyasa adı	Firma
Dietil aminsalisilat + lavanta esansı Dietil aminsalisilat + lavanta esansı + nopoksamin Dietil aminsalisilat + prokain hidroklorür Metil salisilat + mentol Metilsalisilat + mentol + metilbaraben + propilparaben Metilsalisilat + ext. capsicum	Algesal Pomad Algesal Suractive Po. Fantan Pomad Bengay Pomad Kamfolin Pomad Capsi Gel	Dr.Feridun Frik Dr.Feridun Frik Abdi İbrahim Pfizer Münir Şahin Tems
Diklofenak + izopropilalkol + dietilamonyum + propilen glikol + parfüm Diklofenak + adonia esansı	Voltaren Emulgel Diclomec Gel	CIBA-Geigy Mecom
Etofenamate Etofenamate Etofenamate Etofenamate + benzilnikotinat + benzilalkol Etofenamate + benzilnikotinat + benzilalkol	Rheumon Gel Flexo Gel Painex Gel Thermorheumon Kr. Thermoflex Krem	Bayer Santa-Farma Toprak Bayer Santa-Farma
Zinc oxide + bismuth subgallate + chlorhexidine.HCl + menthol + ephedrine.HCl + tetracaine.HCl + aluminium acetotartarat	Hemoragine Pomad	Eczacıbaşı
Mefebutazone + lidocaine	Butalgon Pomad	Hüsnü Arsan
50HDB heparinoid + Hiyalüronidaz Organoheparinoid + metil-p-hidroksibenzoat + propil-p-hidroksibenzoat + timol	Lasonil Pomad Hirudoid Pomad	Bayer Santa Farma
Pirosikam + benzil alkol + etilalkol	Felden Gel	Pfizer
Benzidamin hidroklorür + izopropranol + lavanta esansı	Tantum Gel	Santa Farma
Camphore + menthol + eucalyptol + thyme oil + terebentine + lavander oil + capsicum Camphore + oleoresin capsicum + eucalyptol + menthol + essence terebenthine Camphore + balsamum peruvianum + oleum eucalyptol + oleum rosmari	Algo-Wax Pomad Gelocaps Pomad Pulmex Pomad	Lokman Biofarma CIBA
Naproxen + sodyum metabisülfid + gül esansı Naproxen Naproxen Naproxen	Naprosyn Gel Inaprol Gel Napro Gel Naponal Gel	Abdi İbrahim Bilim Alfa Münir Şahin
Amorf aescin + aescin sodyumpolisulfat + lavanta yağı + dietilaminsalisilat + neroli yağı + isopropil alkol	Reparil Gel	Dr.Feridun Frik
Ibuprofen + adeca lavanta esansı + metil esteri sodyum tuzu parahidroksibenzoik asid	Dolgit Krem	Adeka
Hamamelis virginia ext.	Hametan Pomad	Abdi İbrahim
Ketoprofen Ketoprofen	Profenid Gel Keto Gel	Eczacıbaşı Biokem

Fibroblastların azalıp, olgunlaşmanın başladığı devre remodeling fazı'dır. Süresi üç hafta-12 aydır. Olgunlaşma devresinde, skar dokunun

boyutları, şekli ve dayanıklılığı değişir. Bu devrenin başlangıcında kolla-
gen rastgele dizilmiştir ve moleküller arası bağlar zayıftır. Remodeling
yıllarca yavaş olarak sürer (21). Regenerasyonu etkileyen ajanlarla ilgili
araştırmalar, enflamasyonu ortadan kaldırmaya yönelik araştırmalara
kıyasla daha azdır. Bitki ekstraktları ve allantoinin regenerasyonu hızlan-
dırıcı özellikleri bildirilmiştir (10,20).

Tablo 3. Topikal kullanılan analjezik ve SOARI'lara yönelik araştırma sonuçları.

Kaynak	Kullanılan ajan	Endikasyon	Etkinlik
Noret (38)	% 2.5 Ketoprofen gel, placebo	YDY	Ketoprofen > placebo
Norris (39)	Piroksikam gel, placebo	Gonartroz	Piroksikam > placebo
Torrent (47)	% 0.5, 1, 1.5 Piroksikam krem, % 1 piroksikam gel, benzydamine, etofenamate	UV eritemi	Piroksikam, indometasin, etofenamate krem > piroksikam gel ve bezydamine
Matucci (32)	Ketoprofen, etofenamate gel	YDY	Ketoprofen = etofenamate
Rechziegler (42)	Thermo-rheumon krem	YDY	Etkin
Knoll (29)	% 5 Piroksikam gel, % 1.16 diclofenac gel	YDY	Piroksikam = diclofenac
Rau (41)	Piroksikam gel, diclofenac gel	YDY	Piroksikam > diclofenac
McLatchie (35)	Felbinac, placebo	YDY	Felbinac > placebo
McQuay (36)	Benzzydamine ve placebo	Nevralji	Benzzydamine = placebo
Nadal (37)	% 10'luk Naproxen gel ve pikotrofen krem	YDY	Naproxen > pikotrofen
Thorling (46)	% 10'luk Naproxen gel ve placebo	YDY	Etki aynı, naproxen etkisi daha erken
Baixauli (6)	% 10'luk Naproxen gel ve % 10'luk ketoprofen gel	YDY	Etki aynı, naproxen etkisi daha erken
Seligra (44)	% 10'luk Naproxen gel ve % 3'lük flufenamic asit	YDY	Etki aynı, naproxen etkisi daha erken
Vandarstraeten (48)	% 10'luk Etofenamate krem ve oral naproxen	YDY	Naproxen < etofenamate
Bouchier (9)	Diclofenac gel ve felbinac gel	YDY	Diclofenac gel > felbinac gel
Diebschlag (17)	% 2 Ketoralac tromethamine gel, placebo ve etofenamate	YDY	Ketoralac tromethamine = etofenamate > placebo
Badur (5)	Reparil gel	YDY	Etkin
Jeneoure (27)	Diclofenac HEP plasteri	YDY	Etkin
Diehm (18)	Aescin ve placebo	Kronik venöz yetmezlik ödemi	Aescin = placebo

YDY: Yumuşak doku yaralanması.

Uygulama ve yan etkiler

Topikal ilaç kullanımı ile ilgili araştırmaların değerlendirilmesinde, tek başına ödem ve ağrıyı azaltmakta yeterli olup olmadıkları ya da oral-parenteral alınan SOARİ doz ve kullanım süresini kısaltmakta mı daha etkili oldukları; yağlı bazla uygulamaların daha oklüziv olmalarına karşın, preparatların daha çok gel formunda piyasaya sunulması sorularına kesin yanıt bulunamamıştır. Gel formundaki preparatlarda oklüziv etki daha az olmasına karşın, katkı maddesi çözünebilirliği fazla olduğu için tercih edildiği düşünölmektedir (4). Vanderstraeten (48) ve Heyneman (26) oral ve topikal ilaç karşılaştırması sonucunda etkinliğin eşdeğer olduğunu savunmuşlardır. Ancak literatür araştırmaları daha çok, topikal ajanların karşılaştırmalı değerlendirmelerine dayanmaktadır ve ağızdan alınan SOARİ ile topikal uygulananlar arasında güvenilir karşılaştırmalı çalışmalar yapılmamıştır.

Voegeli (50), oral asetilsalisilik asit, fenilbutazon ve indometasinin; kemik, kartilaj, tendon ve granölasyon dokusu kuvvetini arttırdığını bildirmiştir. Dahner ve arkadaşları da (16) oral piroksikamın, ligamentlerde kollagen sentezi ve kollagen içeriğinin arttırdığını saptamıştır. Topikal ajanın da yaralı dokuda enflamasyon ve ağrı giderici etkisi yanında, dokunun iyileşme potansiyelini nasıl etkilediği belirlenmelidir. Evans (22) ise, prostaglandin E2'nin kas protein yıkım ve sentezini arttırdığını, bu nedenle prostaglandin inhibisyonunun doku iyileşmesini yavaşlatabileceğini ve kastaki analjezi sonucu sporcunun daha aktif çalışarak zararlanmayı arttırabileceğini savunmuştur.

Araştırmalarda topikal ajan uygulanmasına, yaralanmadan sonraki ilk 48 saatte veya 3-5 gün sonra başlandığı bildirilmektedir (9,29,46). Ancak yaralanma sonrası ilk 48 saat içinde ödem gelişiminin önlenmesi amaçlandığı için, kontrirritan içeren preparatlar kullanılmamalıdır (7, 20,21). Optimal uygulama sıklığı ile ilgili bilgi azdır ve bu konuda değişik görüşler vardır. Farmakokinetik temele göre, günde 2-3 kereden daha fazla yapılan uygulamaların, sonucu etkilemediği savunulmaktadır. Ancak sıvağ maddesi ve masaj etkileri dikkate alınırsa, klinik etkinlik artar (25,43). Topikal ajanın uygulama süresi, yaralanan dokunun fizyopatolojisine uygun olarak 3-14 gün olabilir (9,27,29,32). Ancak burada da tedavi süresi yaralanan dokudaki yanıtı göre düzenlenmelidir.

Topikal ilaçlar anaflaktoid, fototoksik/fotoallerjik deri reaksiyonları yapabilir. Arylalkonoic asit ve pyrazolone türevlerinde yan etki daha

çoktur. Ethylenediamine hidroklorid, paraben esterleri, benzokain, propilen glikol, lanolin, benzydamine, etofenamate (%3), felbinac (%3), piroksikam (%5.6), diklofenak (%12.2) ve koku vericiler aşırı duyarlılık dermatiti yaparlar (1,25,28,35,37,41,46,48,49). Naproxen, flufenamic asit, felbinac, diklofenak, ketoprofen ve etofenamate uygulamalarında yan etki görülmediğini belirten çalışmalar da vardır (7,9,32,44). Topikal diklofenak uygulamasının Gİ kanamaya neden olduğu rapor edilmiştir (52). Derinin ince olması, allerjik yapı, kontrirritan içeren ajanların masaj ve ısıtmada kullanılması, deri hasarını artırır. Periferik damar hastalıkları ve diabette; enflamasyon, ülser ve nekroz yapabilir, yüksek konsantrasyonda salisilik asit ve antikoagülanla kullanılmamalıdır (7,24,30,51).

Topikal ilaç uygulamasının etkinliğinin artırılması

1. *Katkı maddelerinin etkisi:* DMSO, %3'lük azone emülsiyonu, oleik asit ve alkali solüsyonlar stratum korneum tabakasının lipid yapısını bozarak, deriden geçişi artırabilirler (8).

2. *Istmanın etkisi:* Sıcak uygulamanın deri yoluyla emilimi etkilediğine ilişkin araştırmalar azdır. Sıcak ve nem birlikte olduğunda deriden geçiş artar (1,2,31).

3. *Uygulama yapılan bölgenin kapatılması ve/veya nemlendirilmesi:* Derinin oklüzyonu geçirgenliği önemli miktarda artırır. Stratum korneum normalde %5-15 su içerirken, oklüzyonla bu oran %50'ye çıkar ve geçirgenlikte 4-5 misli artış görülür. Oklüzyonla hem stratum korneumdan su kaybı önlenir, hem de katkı maddesinin depolanması kolaylaşır (31,43). Derinin beş dakika boyunca suyla ıslatılmasını takiben krem veya merhem sürülmesi, kortikosteroid giriciliğini beş misli artırır (25).

4. *Fonoforez:* Fonoforez sonucu topikal ajanın giriciliğinin arttığına ilişkin araştırmaların yanısıra (11,34,51), subdermal dokuda ilaç konsantrasyonunun değişmediğine ilişkin araştırmalar da vardır (23). Ciccone ve ark. trolamine salisilat fonoforezinin oldukça etkin olduğu ve enflamasyonda tek başına uygulanacak ultrasonun zararlı etkisinin trolamine salisilatla ortadan kaldırılabilceğini belirtmişlerdir (15). Yüzde 80'den fazla su içeren araçlar kullanıldığında fonoforetik geçiş daha fazla, % 40'dan daha az su içerenlerde ise daha azdır. Fonoforezde en uygun kullanım formu gellerdir (12,15).

5. *İyontoforez:* Salisilik asit, metilsalisilat ve indometazin iyontoforezinin (0.1mA/cm²), epidermisteki ilaç konsantrasyonunu 10 misli

arttırdığı ve dermiste plazmadan daha yüksek değerler elde edildiği saptanmıştır (40). İyontoforez uygulamasında saç follikülü ve yağ bezlerinin, deri direncinde önemli rolü vardır ve deri; iyon ve büyüklük seçici davranış gösterir (45).

6. *Masaj*: Özellikle kontrirritan madde içeren topikal ajanlarda masaj uygulamak deri zararını artırır. Bu etki mentol ve turpentine içeren ajanlarda daha fazladır (38).

Sonuç olarak; antrenman öncesi ısınma amaçlı kontrirritan içeren topikal ilaç kullanılmaması uygundur. Yumuşak doku yaralanmalarının erken devresinde kullanılacak topikal ajanın içinde kızarıklık, sıcaklık ve dolaşım artırıcı katkı maddelerinin bulunmamasına dikkat edilmelidir. Ardısıra ve yara iyileşme fazlarına uygun olarak seçilecek topikal ajanlar, tedavinin etkinliğini değiştirebilecek ve topikal ilaçların kullanımına güven geliştirebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Anderson RR: Topical therapy. In: *Manual of Clinical Problems in Dermatology with Annotated References*. SM Olbricht, ME Bigby, KA Arndt, Eds., Boston, Little Brown and Company, 1992, pp.346-418.
2. Arndt KA, Mendenhall PV: The pharmacology of topical therapy. In: *Dermatology in General Medicine*. TB Fitzpatrick, AZ Eisen, K Wolff, et al., Eds., New-York, McGraw Hill, 1987, pp. 2532-40.
3. Arndt KA: *Manual of Dermatologic Therapeutics*. Boston, Little Brown and Company, 1983, pp. 243, 227-35, 271-6, 289-93, 303-9.
4. Bachmann H, Hoffmann P: Tenoxicam: a new-nonsteroidal anti-inflammatory drug for topical application. In: *Skin Pharmacokinetics. Pharmacology and the Skin*. B Shroot, H Schaefer, Eds., Basel, Karger AG, 1987, pp. 256-7.
5. Badur Ö: Yumuşak doku kontüzyonlarının reparil-gel ile tedavisi. *Spor Hekimliği Dergisi* **27**: 68-71, 1992.
6. Baixauli F, Ingles F, Alcantara P, et al.: Percutaneous treatment of acute soft tissue lesions with naproxen gel and ketoprofen gel. *J Int Med Res* **18**: 372-8, 1990.
7. Barone J: Topical analgesics: how effective are they? *Phys Sports Med* **17**: 162-8, 1989.
8. Barry BW: Penetration enhancers. In: *Skin Pharmacokinetics. Pharmacology and the Skin*. B Shroot, H Schaefer, Eds., Basel, Karger AG, 1987, pp.121-37.

9. Bouchier Hayes TA, Rotman H, Darekar BS: Comparison of the efficacy and tolerability of diclofenac gel and felbinac gel in the treatment of soft tissue injuries. *Br J Clin Pract* **44**: 319-20, 1990.
10. Bowman WC, Rand MJ: *Textbook of Pharmacology*. London, Blackwell Scientific Publications, 1990, pp. 32.1-26.
11. Byl NN, Mc Kenzie A, Halliday B, Wong T, et al.: The effects of phonophoresis with corticosteroids: a controlled pilot study. *J Orthop Sports Phys Ther* **18**: 590-600, 1993.
12. Cameron MH, Monroe LG: Relative transmission of ultrasound by media customarily used for phonophoresis. *Phys Ther* **72**: 142-8, 1992.
13. Chlud K: Percutaneous therapy of painful arthritis. *Ther Umsch* **48**: 42-5, 1991.
14. Chlud K, Wagener HH: Percutaneous therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Fortschr Med* **109**: 59-60, 1991.
15. Ciccone CD, Leggin BG, Callamaro JJ: Effects of ultrasound and trolamine salicylate phonophoresis on delayed-onset muscle soreness. *Phys Ther* **71**: 666-78, 1991.
16. Dahners LE, Gilbert JA, Lester GE, et al.: The effect of a nonsteroidal antiinflammatory drug on the healing of ligaments. *Am J Sports Med* **16**: 641-6, 1988.
17. Diebschlag W, Nocker W, Bullingham RA: Double-blind study of the efficacy of topical ketorolac tromethamine gel in the treatment of ankle sprain, in comparison to placebo and etofenamate. *J Clin Pharmacol* **30**: 82-9, 1990.
18. Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, et al.: Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet* **3**: 347(8997): 292-4, 1996.
19. Dragani L, Giamberardino MA, D'Aurelio A, et al.: Evaluation of reduction of NSAID consumption after local treatment with a heparin-heparinoid combination in patients with osteoarthritis. *Riv Eur Sci Med Farmacol* **12**: 283-95, 1990.
20. Einsingbach T, Klümper A, Biedermann L: *Sportphysiotherapy und Rehabilitation*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1992, pp. 110-230.
21. Engles M: Tissue response. In: *Orthopedic Physical Therapy*. R Donatelli, MJ Wooden, Eds. New York, Churchill Livingstone, 1989, pp. 19-21.
22. Evans WJ, Meredith CN, Cannon JG, et al.: Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. *J Appl Physiol* **61**: 1864-8, 1986.
23. Franklin ME, Smith ST, Chenier TC, et al.: Effect of phonophoresis with dexamethasone on adrenal function. *J Orthop Sports Phys Ther* **22**: 103-7, 1995.

24. Fuchs J, Milbradt R: Cutaneous side effects of the topical nonsteroidal antiinflammatory etofenamate. *Dermatosen* **42**: 20-3, 1994.
25. Griffiths WAD, Wilkinson JD: Topical therapy. In: *Textbook of Dermatology*. A Rook, DS Wilkinson, FJG Ebling, et al., Eds., Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986, pp. 2529-42, 51, 68.
26. Heyneman CA: Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute soft tissue injuries. *Ann Pharmacother* **29**: 780-37, 1995.
27. Jeneoure P, Segesser B, Luhti U, et al.: A trial with diclofenac HEP plaster as topical treatment in minor sport injuries. *Drugs Exp Clin Res* **19**: 125-31, 1993.
28. Knoll R, Ulrich R, Spallek W: Allergic contact eczema to etofenamate and dwarf pine oil. *Sportverletz Sportschaden* **4**: 96-8, 1993.
29. Knoll MP, Wiseman RL, Guttadauria MA: Clinical evaluation of piroxicam gel: an open comparative trial with diclofenac gel in the treatment of acute musculoskeletal disorders. *Clin Ther* **11**: 382-91, 1989.
30. Kvorning SA, Schou J, Halder RM: Skin pharmacology. In: *Pharmacology in Medicine. Principles and Practice*. SN Pradhan, RP Maickel, SN Dutto, Eds., SP Press International Inc, 1986, pp. 718-33.
31. Maibach H: Percutaneous transportation of drugs. Percutaneous antirheumatic therapy -a reappraisal. In: *Report of a Symposium held during the XIth European Congress of Rheumatology*. Kay Brune, Ed., Toronto, Hans Huber Publishers, 1988, pp. 11-25.
32. Matucci Cerinic M, A Casini: Ketoprofen vs etofenamate in a controlled double-blind study: evidence of topical effectiveness in soft tissue rheumatic pain. *Int J Clin Pharmacol Res* **8**: 157-60, 1988.
33. Mc Carthy GM, Mc Carthy DJ: Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* **19**: 604-7, 1992.
34. Mc Elnay JC, Benson HAE, Harland R, et al.: Phonophoresis of methyl nicotinate: a preliminary study to elucidate the mechanism of action. *Pharmac Res* **10**: 1726-31, 1993.
35. McLatchie GR, McDonald M, Lawrence GF, et al.: Soft tissue trauma: a randomised controlled trial of the topical application of felbinac, a new NSAID. *Br J Clin Pract* **43**: 277-80, 1989.
36. McQuay HJ, Carroll D, Moxon A, et al.: Benzylamine cream for the treatment of post-herpetic neuralgia: minimum duration of treatment periods in a cross-over trial. *Pain* **40**: 131-5, 1990.
37. Nadal A, Barcelo P: Naproxen (Naprosyn) gel as topical treatment for the acute soft tissue lesions. *Clin Trials J* **27**: 250-7, 1990.
38. Noret A, Roty V, Allington N, et al.: Ketoprofen gel as topical treatment for sport injuries. *Acta Therap* **13**: 367-78, 1987.

39. Norris E, Guttadauria M: Piroxicam: new dosage forms. *Eur J Rheumatol Inflamm* **8**: 94-104, 1987.
40. Pratzel HG: Percutaneous absorption of nonsteroidal anti-inflammatory preparations (abstract). *Ter-Ark* **62**: 98-103, 1990.
41. Rau R, Hockel S: Piroxicam gel versus diclofenac gel in active gonarthroses. *Fortschr Med* **107**: 485-8, 1989.
42. Rechziegler H, Bernuth K: Thermo-Rheumon cream in treatment of soft tissue injuries. *Therapie Woche* **38**: 953-8, 1988.
43. Schaefer H: Therapeutic variables and pharmacokinetics in topical therapy. In: *Skin Pharmacokinetics. Pharmacology and the Skin*. B Shroout, H Schaefer, Eds., Basel, Karger AG, 1987, pp. 190-200.
44. Seligra A, Ingles F: A comparative study of naproxen gel and flufenamic acid gel in the treatment of soft tissue injuries. *Curr Med Res Opin* **12**: 249-54, 1990.
45. Singh P, Roberts MS: Iontophoretic transdermal delivery of salicylic acid and lidocaine to local subcutaneous structures. *J Pharm Sci* **82**: 127-31, 1993.
46. Thorling J, Linden B, Berg R, et al.: A double-blind comparison of naproxen gel and placebo in the treatment of soft tissue injuries. *Curr Med Res Opin* **12**: 242-8, 1990.
47. Torrent J, Izquierdo I, Barbanj MJ, et al.: UV-induced erythema model: a tool in dermatopharmacology for testing the topical activity of non-steroidal anti-inflammatory agents in man. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **10**: 341-5, 1988.
48. Vanderstraeten G, Schouermans P: Study on the effect of etofenamate 10 % cream in comparison with an oral NSAID in strains and sprains due to sports injuries. *Acta Belg Med Phys* **13**: 139-41, 1990.
49. Vincenzi C, Cameli N, Tardio M, et al.: Contact and photocontact dermatitis due to benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* **23**: 125-6, 1990.
50. Voegeli TL: Utilization of prostaglandins in fracture healing. *Trans Orthop Res* **10**: 134, 1985.
51. Yip AS, Chow WH, Tai YT, et al.: Adverse effect of topical methylsalicylate ointment on warfarin anticoagulation: an unrecognized potential hazard. *Postgrad Med J* **66**: 367-9, 1990.
52. Zimmerman J, Sigaencia J, Tsvang E: Upper gastrointestinal hemorrhage associated with cutaneous application of diclofenac gel. *Am J Gastroenterol* **90**: 2032-4, 1995.